

QUANTITATIVE BESTIMMUNG VON
Ig A, Ig G, Ig M,
COERULOPLASMIN, TRANSFERRIN UND
 β_{1A} GLOBULIN
IM LETZTEN TRIMENON
BIS EINE WOCHE NACH PARTUS.

vorgelegt von

Rainer Schmidt

aus Ehringhausen Krs. Wetzlar

Gießen 1972

Aus dem Zentrallaboratorium des
Stadtkrankenhauses Offenbach/Main
Chefarzt: Priv. Doz. Dr. med. M. Kienholz

Quantitative Bestimmung von Ig A, Ig G, Ig M,
Coeruloplasmin, Transferrin und β_{1A} Globulin
im letzten Trimenon bis eine Woche nach Partus.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig - Universität Gießen

vorgelegt von
R a i n e r S c h m i d t
aus Ehringshausen Krs. Wetzlar

Gießen 1971



Dekan: Prof. Dr. med. Staudinger

Referent: Prof. Dr. med. Kienholz

Korreferent: Prof. Dr. med. Mueller-Eckhardt

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>Seite</u>
1. Einleitung und Fragestellung	3
2. Charakterisierung der in dieser Arbeit untersuchten Serumproteine	4
2.1 Immunglobuline	4
2.2 Coeruloplasmin	6
2.3 Transferrin	6
2.4 α_1 Globulin	7
3. Eigene Untersuchungen	7
3.1 Material	7
3.2 Methode	8
3.3 Ergebnisse	10
4. Diskussion	22
5. Zusammenfassung	23
6. Literaturverzeichnis	25

1. Einleitung und Fragestellung

Die Proteine im Schwangerenserum sind quantitativ verändert. Mit der Serumelektrophorese kann man eine leichte Verminderung von Albumin und gamma-Globulin und eine leichte Erhöhung von alpha-2-Globulin und beta-Globulin feststellen (4). Die globale Methode der Serumelektrophorese ist nicht mehr befriedigend, weil sie aus der Vielzahl der Serumproteine nur wenige Fraktionen, die wiederum aus einer Summe von Einzelproteinen bestehen, erfaßt. Durch die Anwendung immunologischer Methoden kann man heute einzelne Proteinfractionen und ihre Relation zueinander bestimmen.

Auf Anregung des Herrn Priv. Doz. Dr. med. M. Kienholz habe ich mir zur Aufgabe gestellt, mit Hilfe der radialen Immundiffusion nach MANCINI (13) die Immunglobuline A, G und M, des Coeruloplasmin, Transferrin und beta-1A-Globulin im Schwangerenserum im letzten Trimenon bis eine Woche nach Partus zu bestimmen.

Es ist bekannt, daß neben Nahrungsstoffen mütterliche Antikörper die Placenta passieren (35), andererseits können neben Stoffwechselprodukten auch Stoffe des Feten in den mütterlichen Organismus gelangen und dort zur Sensibilisierung führen. Es wurde sogar nachgewiesen, daß häufig, wenn auch in geringen Mengen, fetale Erythrocyten in das Blut der Mutter übertreten und mütterliche Erythrocyten in den fetalen Kreislauf gelangen (18, 24, 25, 33, 34, 40). Dies sind Faktoren, die zu einer vermehrten Bildung der Immunglobuline führen könnten, weil die Konzentration der Immunglobuline abhängig von antigenen Impulsen ist (35). Andererseits könnte die in

der Schwangerschaft vermehrte Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen (31) zu einer absoluten und die Schwangerschaftshydrämie zu einer relativen Verminderung der Immunglobuline führen. Wegen der verschiedenen gegensätzlichen Faktoren, die einen Einfluß auf den Immunglobulinspiegel haben, ist es von Interesse, wie hoch die Serumkonzentration der Immunglobuline im letzten Trimenon bis eine Woche nach Partus tatsächlich ist.

Neben den Immunglobulinen wurden noch das beta-1A-Globulin, welches durch die Komplementreaktion mit dem Immunglobulin G und hauptsächlich dem Immunglobulin M verbunden ist, und die Transportglobuline Coeruloplasmin und Transferrin bestimmt.

2. Charakterisierung der in dieser Arbeit untersuchten Serumproteine.

=====

2.1 Immunglobuline

Immunglobuline und Antikörper sind synonyme Begriffe. Die Immunglobuline entstehen nach Zufuhr eines Antigens. Die Immunglobuline werden in den Mikrosomen von Plasmazellen, besonders in der Milz, in den Lymphknoten und im Knochenmark gebildet (19). Von anderen Proteinen unterscheiden sich die Immunglobuline durch den Besitz von zwei immunologischen Eigenschaften. Als Proteine besitzen die Immunglobuline antigene Eigenschaften und können eine Antikörperbildung auslösen, dies nutzt man mit der Immundiffusion aus. Als Antikörper können sie mit dem Antigen, das ihre Bildung ausgelöst hat, spezifisch reagieren.

Die Immunglobuline werden in fünf Klassen eingeteilt: Ig G, Ig A, Ig M, Ig D und Ig E. Ig D und Ig E kommen im Serum nur in geringer Konzentration vor.

Die Grundeinheiten der Immunglobuline bestehen aus zwei leichten (L Ketten) und aus zwei schweren (H Ketten) Polypeptidketten. Die leichten Ketten kommen in zwei Modifikationen (κ und λ) vor. Der variable Teil der leichten Kette ist mit dem variablen Teil der schweren Kette für die Antikörpereigenschaft verantwortlich. Die antigene Eigenschaft, durch welche die verschiedenen Immunglobuline zu unterscheiden sind, liegt auf den schweren Ketten. Diese weisen, im Gegensatz zu den leichten Ketten, bei den verschiedenen Immunglobulinen deutliche Unterschiede auf.

Ig G besteht aus einer Grundeinheit mit einem Molekulargewicht von ca. 150.000. Antikörper der Ig G-Klasse können Komplement binden, jedoch nicht in so starkem Maße wie die Antikörper der Ig M-Klasse. Nur Antikörper der Ig G-Klasse können die menschliche Placenta passieren.

Immunglobuline der Ig A-Klasse kommen in zwei Formen vor, als Monomer mit einer Sedimentationskonstanten von ungefähr 7 S und in der polymeren Form mit Sedimentationskonstanten von 8 - 18 S. Die Immunglobuline der Ig A-Klasse vermögen kein Komplement zu binden.

Ig M baut sich aus fünf Grundeinheiten auf und hat ein Molekulargewicht von einer Million. Antikörper der Ig M-Klasse zeigen eine besonders starke Fähigkeit zur Komplementbindung und Komplementaktivierung. Im Verlauf einer Immunisierung traten Antikörper der Ig M-Klasse zeitlich früher auf als Antikörper der Ig G-Klasse.

(5, 6, 7, 35, 39)

2.2 Coeruloplasmin

Coeruloplasmin wurde zuerst 1948 als blaues kupferhaltiges Plasmaprotein von HOLMBERG und LAURELL (10) isoliert. Coeruloplasmin ist ein alpha-2-Globulin, hat ein Molekulargewicht von 151.000 und enthält pro Molekül 8 Atome Kupfer. Nach HOLMBERG und LAURELL sind ungefähr 95 % des Serumkupfers an Coeruloplasmin gebunden, der Rest sitzt locker am Albumin. Quantitativ kann man Coeruloplasmin sowohl enzymatisch (als Oxydase), als auch immunologisch bestimmen. Messungen der Coeruloplasminkonzentration im Serum von Normalpersonen ergaben Mittelwerte zwischen 30 und 36,6 mg/100 ml (1, 3, 10, 17, 28, 30, 37).

Neben der Bedeutung im Kupferstoffwechsel hat Coeruloplasmin auch eine wichtige Funktion im Eisenstoffwechsel. Als Serum-Ferroxydase oxydiert es das in der Form von Fe^{++} Ionen resorbierte Eisen zu Fe^{+++} Ionen, welche an Transferrin gebunden werden (27). In der Gravidität und unter oralen Ovulationshemmern wurde ein Anstieg der Coeruloplasminkonzentration im Serum gefunden (3, 17, 20, 21, 26, 32).

2.3 Transferrin

Transferrin wurde von HOLMBERG und LAURELL (8) und von SCHADE und CAROLINE (29) unabhängig voneinander entdeckt. Transferrin ist ein beta-Globulin mit einem Molekulargewicht von 90.000 und bindet pro Gramm Protein 1,25 mg Ferrieisen. Hauptfunktion des Transferrins ist der Eisentransport.

Erhöhungen des Transferrinspiegels wurden bei Frauen die Ovulationshemmer gebrauchen und bei Schwangeren beobachtet (2, 13). Der mittlere Transferrinspiegel beträgt nach BECKER und Mitarbeitern (1) 295 mg/100 ml.

2.4 β_1 A Globulin

Einige Komplementkomponenten kann man heute als Proteine definieren. Die Komplementkomponente C'3 wird heute unterteilt in die Komplementfaktoren C'3 - C'8. Der Faktor C'3 ist quantitativ die stärkste Komplementfraktion des menschlichen Serums. Es wurde von MÜLLER-EBERHARD und NILSSON nachgewiesen, daß der Komplementfaktor C'3 mit dem beta-1C-Globulin identisch ist (23). Das beta-1C-Globulin zerfällt in drei bis vier Wochen alten Seren in beta-1A-, beta-1B- und alpha-2D-Globulin. Nur zwischen beta-1A- und beta-1C-Globulin besteht eine spezifische Antigengemeinschaft. So kann man auch nach längerer Lagerung noch mit Anti beta-1A-/beta-1C-Serum den Komplementgehalt des menschlichen Serums bestimmen (14, 16, 22, 36, 38).

3. Eigene Untersuchungen =====

3.1 Material

In der Schwangerenberatungsstelle des Stadtkrankenhauses Offenbach/Main haben wir bei 136 Schwangeren im 7. Schwangerschaftsmonat jeweils 10 ccm Venenblut entnommen. Bei 112 dieser Schwangeren haben wir im Kreißaal, unmittelbar vor Injektion der Durchtrittsnarkose, und bei 106 dieser Entbundenen bei der Entlassungsuntersuchung - 7 Tage nach Partus - Blut entnommen. Zum Vergleich wurde bei 50 nichtschwangeren, gesunden Frauen im Alter von 17 bis 40 Jahren, die keine oralen Ovulationshemmer eingenommen hatten, Venenblut entnommen.

Die spontan geronnenen Blutproben wurden zentrifugiert und das Serum bei -20°C in einer Tiefkühltruhe eingefroren, um vier Monate später unter gleichen Bedingungen die zu untersuchenden Proteine zu bestimmen.

3.2 Methode

Die quantitative Bestimmung der Serumproteine Ig G, Ig A, Ig M, Coeruloplasmin, Transferrin und beta-1A-Globulin erfolgte mit der Methode der einfachen radialen Immundiffusion nach MANCINI und Mitarbeitern (15). Es wurden Partigenplatten und ein Standardserum der Behringwerke AG, Marburg/Lahn verwendet. Das stabilisierte Standardserum (Op. Nr. 469) hatte für die einzelnen Proteine folgende Konzentrationen:

Ig G	990 mg/100 ml
Ig A	220 mg/100 ml
Ig M	85 mg/100 ml
Coeruloplasmin	14 mg/100 ml
Transferrin	275 mg/100 ml
β_{1A} Globulin	80 mg/100 ml

Aus Ersparnisgründen stanzten wir mit einer konisch zugeschliffenen Metallkanüle, die an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen war, und einer Kunststoffschablone zu dem vorhandenen Kreis von 12 Löchern der Partigenplatten noch einen inneren und äußeren Kreis von jeweils 12 Löchern.

Vor dem Beimpfen wurden die geöffneten Partigenplatten fünf Minuten in einem Brutschrank getrocknet, um Flüssigkeitsansammlungen in den Löchern, die zu einer unerwünschten Verdünnung führen würden, zu entfernen.

Die Seren wurden mit einer HAMILTON-Mikroliter-Spritze 701 N, Nr. 3 in die Löcher der Partigenplatten gefüllt, in jedes Loch jeweils 0,002 ml Serumverdünnung. Nach jedem Einfüllen wurde die Spritze sechsmal mit destilliertem Wasser gespült und anschließend die Nadel mit einem Tupfer abgetrocknet, um Vermischungen zu vermeiden.

Zur Ermittlung der Eichkurven wurden pro zu untersuchendes Protein drei Standardverdünnungen verwendet und in jeweils drei Löcher des äußeren, mittleren und inneren Rings geimpft:

Protein	1. Verdünnung	2. Verdünnung	3. Verdünnung
Ig G	1/20=49,5	1/40=24,8	1/60=16,5 mg/100ml
Ig A	1/4 =55,0	1/8 =27,5	1/12=18,3 mg/100ml
Ig M	1/1 =85,0	1/3 =28,3	1/6 =14,2 mg/100ml
Coeruloplasmin	1/1 =14,0	1/2 = 7,0	1/4 = 3,5 mg/100ml
Transferrin	1/4 =68,75	1/6 =45,9	1/10=27,5 mg/100ml
β_{1A} Globulin	1/2 =40,0	1/4 =20,0	1/6 =13,3 mg/100ml

Die Seren wurden folgendermaßen verdünnt, um zum Ablesen günstige Präzipitationsringe zwischen 3,5 und 6 mm zu erhalten:

	Schwangere:	Nichtschwangere:
Ig G	1/60	1/40
Ig A	1/8	1/8
Ig M	1/6	1/6
Coeruloplasmin	1/8	1/3
Transferrin	1/6	1/6
β_{1A} Globulin	1/6	1/4

Nach dem Beimpfen wurden die geschlossenen Partigenplatten in der beigegebenen Folie bei Zimmertemperatur aufbewahrt.

und nach 48 bis 72 Stunden mit einer Meßlupe (Bausch und Lomb Inc. 7 x 1 Div. = 0,1 mm) abgelesen. Die Präzipitationsringe von Ig M und Coeruloplasmin waren nur schwach ausgebildet. Nach Übergießen der Platten mit 1%iger Tanninlösung und sofortigem Abspülen mit Wasser konnten die Ringe gut abgelesen werden.

Die Serumkonzentration der einzelnen Proteine ermittelten wir mit einem Computer des immunologischen Labors des Zentrums der Inneren Medizin der Johann- Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt/Main ("olivetti programma 101"). Aus den drei Präzipitationsdurchmessern der Standardserumverdünnungen, der zugehörigen Serumkonzentrationen und den Präzipitationsdurchmessern der Schwangerenserumverdünnungen konnte die Serumkonzentration der Proteine errechnet werden. Auf eine graphische Darstellung der Eichkurven konnte somit verzichtet werden.

3.3 Ergebnisse

Die in dieser Arbeit bestimmten Schwangerenserumkonzentrationen verschiedener Globuline zeigten Veränderungen im Zeitraum vom siebten Schwangerschaftsmonat bis eine Woche nach Partus (Tab 1). Zwischen den Mittelwerten der Serumkonzentrationen im siebten Schwangerschaftsmonat und siebten Tage nach Partus bestanden bei allen Globulinen, im Vergleich mittels des Student t Testes, signifikante Veränderungen (Tab 2). Die Veränderungen der Mittelwerte der Serumkonzentrationen bei Partus und sieben Tage nach Partus waren, außer bei Transferrin und β_{1A} Globulin, nicht signifikant, eine Blutentnahme nach einem längeren Zeitpunkt nach Partus wäre daher wünschenswert gewesen, jedoch konnte diese nicht durchgeführt werden, weil die Wöchnerinnen nach

Entlassung nicht mehr von der Frauenklinik des Stadtkrankenhauses Offenbach kontrolliert werden konnten. Es wurden zum Vergleich die Mittelwerte der Serumkonzentrationen bei nichtschwangeren Frauen ermittelt, die Übereinstimmung ($2p > 0,05$) mit den in der Literatur angegebenen Mittelwerten aufweisen (Tab 3). Die Abweichungen der Schwangerenserumkonzentrationen von der Norm waren, außer bei Transferrin sieben Tage nach Partus ($z_p = 0,43$), signifikant. In Tab 4 und Abb 1 bis 6 sind die prozentualen Abweichungen von der Norm dargestellt.

Die Serumkonzentrationen von Ig A und Ig G waren in den im siebten Schwangerschaftsmonat entnommenen Blutproben signifikant gegenüber den Normwerten erniedrigt. Dies kann man mit der in der Schwangerschaft vermehrten Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen (31) und der Hydrämie erklären. Nicht bekannt war bislang, was durch die von uns durchgeführten Untersuchungen festgestellt wurde, daß zumindest ab dem siebten Schwangerschaftsmonat die Immunglobulinkonzentration wieder ansteigt. Ferner waren die Schwangerenserumkonzentrationen von Ig M und beta-1A-Globulin in dem von uns untersuchten Zeitraum höher als normal. Zumindest konnten bei den von uns untersuchten Schwangeren die Hydrämie und die erhöhte Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen ein Absinken der Serumkonzentrationen von Ig M und beta-1A-Globulin nicht bewirken.

Vom siebten Schwangerschaftsmonat bis zum Geburtstermin steigt die Coeruloplasminkonzentration bis zur dreifachen Norm an und verändert sich bis eine Woche nach Partus nicht.

Die Serumkonzentration von Transferrin ist im siebten Schwangerschaftsmonat höher als die Norm, sie steigt bis zum Geburtstermin weiter an und fällt nach Partus innerhalb einer Woche zur Norm ab.

Tab. 1

Veränderungen bestimmter Serumproteinkonzentrationen im letzten Trimenon bis eine Woche nach Partus

Sr. Konz.:	Ig G			Ig A			Ig M			Coeruloplasmin			Transferrin			β_2 A Globulin		
	A-B	A-C	B-C	A-B	A-C	B-C	A-B	A-C	B-C	A-B	A-C	B-C	A-B	A-C	B-C	A-B	A-C	B-C
angestiegen	60	71	35	76	81	43	66	68	43	72	67	30	71	35	14	56	81	63
unverändert	18	11	15	16	5	15	23	11	11	13	10	20	14	10	13	17	9	11
abgefallen	32	22	28	18	18	23	20	26	27	26	24	28	26	57	53	39	14	14
n	110	104	78	110	104	81	109	105	81	111	101	78	111	102	80	112	104	88

A-B: Zeitraum von Blutentnahme Mens VII bis Blutentnahme bei Partus

A-C: Zeitraum von Blutentnahme Mens VII bis Blutentnahme sieben Tage nach Partus

B-C: Zeitraum von Blutentnahme bei Partus bis Blutentnahme sieben Tage nach Partus

n: Anzahl der Schwangeren

Tab. 2

Vergleich der Mittelwerte der Serumkonzentrationen
verschiedener Proteine mit dem Student t Test

Ig G	A/B	2p = 0,3	H ₀
	A/C	2p = 0,025	H ₁
	B/C	2p = 0,2	H ₀
Ig A	A/B	2p = 0,3	H ₀
	A/C	2p = 0,005	H ₁
	B/C	2p = 0,1	H ₀
Ig M	A/B	2p = 0,05	H ₁
	A/C	2p = 0,02	H ₁
	B/C	2p = 0,7	H ₀
Coerulo- plasmin	A/B	2p = 0,02	H ₁
	A/C	2p = 0,005	H ₁
	B/C	2p = 0,9	H ₀
Trans- ferrin	A/B	2p = 0,1	H ₀
	A/C	2p = 0,001	H ₁
	B/C	2p = 0,02	H ₁
β ₁ A Globulin	A/B	2p = 0,2	H ₀
	A/C	2p = 0,001	H ₁
	B/C	2p = 0,02	H ₁

A: Mens VII

B: bei Partus

C: 7 Tage nach Partus

H₁: Signifikanz $2p \leq 0,05$

H₀: Übereinstimmung $2p > 0,05$

Serumkonzentrationen verschiedener Proteine bei Schwangeren im Vergleich
zu Nichtschwangeren und Normalpersonen

Eigene Untersuchungen									
Normalwerte (1)				Schwangere			Nichtschwangere		
Proteine	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$
Ig G	150	1250	280	A 136	885	304	50	1305	274
				B 110	921	338			
				C 104	980	326			
Ig A	150	210	82	A 135	167	60	50	212	85
				B 111	177	83			
				C 105	193	70			
Ig M	88m	125	53	A 134	197	98	50	164	47
	62f	160	62	B 111	224	112			
				C 106	230	108			
Coerulo-plasmin	150	30	5	A 135	82	30	50	31	8
				B 111	92	35			
				C 102	93	28			
Trans-ferrin	150	295	55	A 134	323	74	50	239	49
				B 112	341	75			
				C 104	301	67			
B _{1A} Globulin	150	110	20	A 136	129	43	50	110	20
				B 112	139	57			
				C 104	158	59			

Erklärung:

n: Anzahl

 $\bar{x}$: Mittelwert mg/100ml $\pm s$: Standard-
abweichung

m: Männer

f: Frauen

A: Mens VII

B: Bei Partus

C: 7 Tage nach Partus

Tab. 4

Prozentuale Abweichung von der Norm
verschiedener Proteinkonzentrationen
im Schwangerenserum

Ig G	A - 29%
	B - 26%
	C - 22%

Ig A	A - 21%
	B - 16%
	C - 8%

Ig M	A + 23%
	B + 40%
	C + 44%

Coeruloplasmin	A +173%
	B +108%
	C +209%

Transferrin	A + 10%
	B + 15%
	C + 2%

β_{1A} Globulin	A + 17%
	B + 26%
	C + 44%

A: Blutentnahme Mens VII

B: Blutentnahme bei Partus

C: Blutentnahme sieben Tage nach Partus

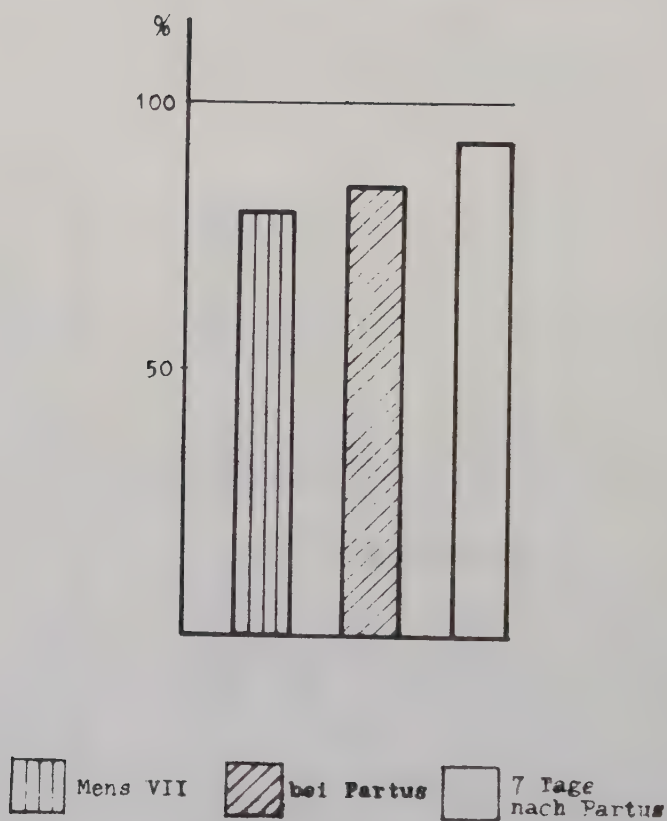


Abb. 1.

Prozentuale Abweichung der Mittelwerte von der Norm
im letzten Trimenon bis eine Woche nach Partus.

Ig G

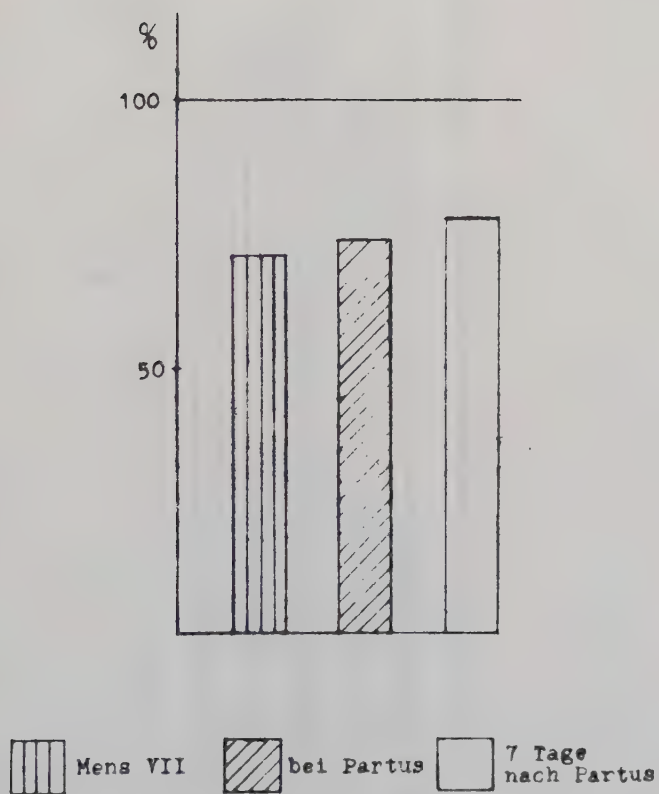


Abb. 2.

Prozentuale Abweichung der Mittelwerte von der Norm
im letzten Trimenon bis eine Woche nach Partus.

Ig M

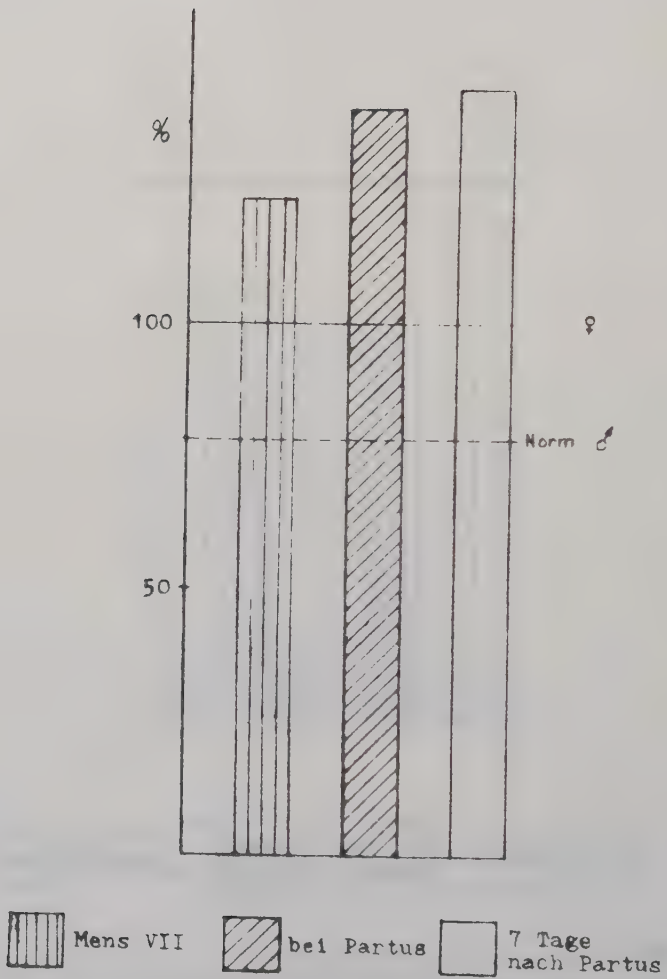


Abb. 3

Prozentuale Abweichung der Mittelwerte von der Norm im letzten Trimenon bis eine Woche nach Partus.

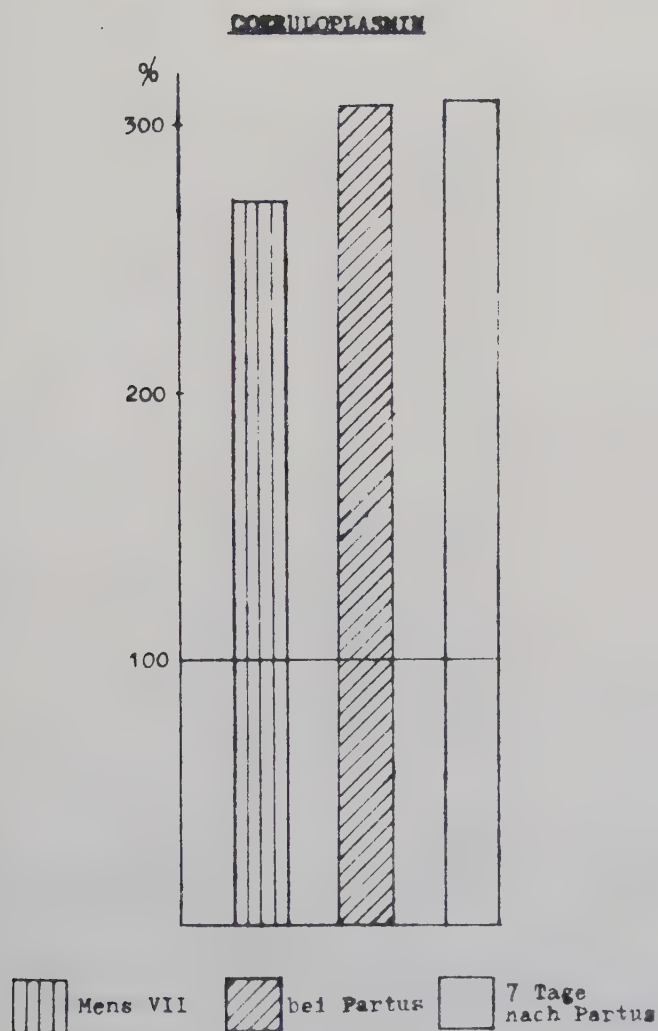


Abb. 4.

Prozentuale Abweichung der Mittelwerte von der Norm
im letzten Trimenon bis eine Woche nach Partus.

TRANSFERRIN

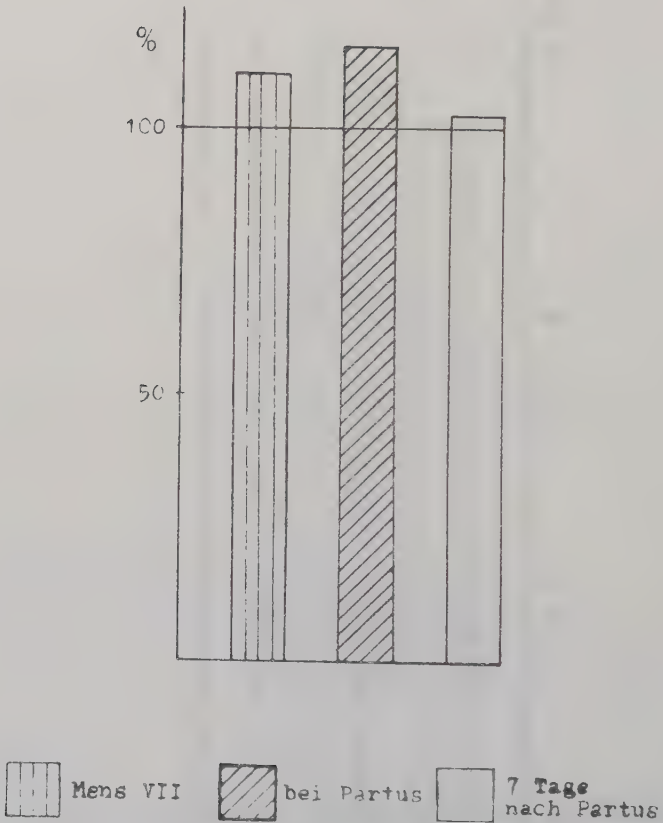


Abb. 5.

Prozentuale Abweichung der Mittelwerte von der Norm im letzten Trimenon bis eine Woche nach Partus.

8, A-GLOBULIN

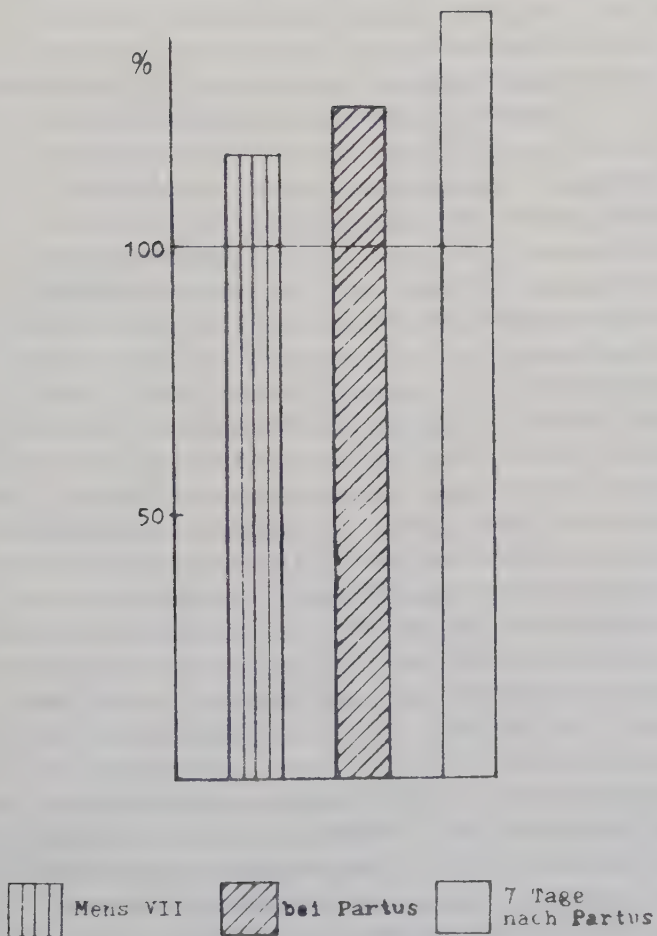


Abb. 6.

Prozentuale Abweichung der Mittelwerte von der Norm im letzten Trimenon bis eine Woche nach Partus.

4. Diskussion

Die Schwangerschaft ist eine natürliche Transplantation. Fet und Placenta enthalten Stoffe, die vom mütterlichen Organismus als Antigene empfunden werden können, und doch werden sie, trotz engem Kontakt, neun Monate lang toleriert. Die erhöhte Kortikosteroidproduktion (31) kann ein Grund für diese Toleranz sein. Ein erhöhter Kortikosteroidspiegel hat ein Absinken der Immunglobulinkonzentration zur Folge. Im Schwangerenserum fanden wir auch im siebten Schwangerschaftsmonat eine gegenüber der Norm signifikant erniedrigte Serumkonzentration von Ig A und Ig G, jedoch stiegen die Serumkonzentrationen bis zum Geburtstermin an. Ig G war stärker erniedrigt als Ig A, die Placentapassage von Ig G (35), und damit der Verlust an den Feten, kann eine Erklärung für die niedrigere Ig G Serumkonzentration sein. Als Widerspruch zu dem erhöhten Kortikosteroidspiegel fanden wir im siebten Schwangerschaftsmonat die Serumkonzentrationen von Ig M und β_{1A} Globulin signifikant gegenüber der Norm erhöht. Ein weiterer Anstieg war bis eine Woche nach Partus zu verzeichnen. Da Antikörper der Ig M Klasse im Verlauf einer Immunisierung zeitlich früher auftreten als andere Antikörper (35), könnte die erhöhte Ig M Serumkonzentration und der gleichzeitige Anstieg der Konzentrationen von Ig G und Ig A das Zeichen einer Immunisierung sein. Die Geburt wäre somit auch als Abstoßungsreaktion gegen das Transplantat Fet-Placenta erklärbar. Die Erhöhung der Serumkonzentration von Ig M und des Komplementfaktors C'3/ β_{1A} Globulin könnte als Schutzfunktion der Schwangeren gegen eingeschwemmte Erythrozyten aufgefaßt werden. Im erhöhten Ig M könnten Antikörper gegen Erythrozyten vorhanden sein, die, mit dem gleichzeitig erhöhten Komplement, welches zur Lysis erforderlich ist, eingeschwemmte fetale Erythrozyten zerstören, so daß nur selten Sensibilisierungen vorkommen.

Erstaunlich ist doch, daß es nur bei einem geringen Prozentsatz der Inkopatibilitäten zur Sensibilisierung des mütterlichen Organismus kommt.

Die erhöhte Serumkonzentration von Coeruloplasmin und Transferrin könnte man die Anpassung der Schwangeren an den gesteigerten Stoffwechsel auffassen.

Eine amerikanische Forschergruppe hat in jüngster Zeit die Immunglobulinkonzentrationen während der normalen Schwangerschaft bei 11 Schwangeren weißer Rasse und bei 22 schwangeren Negerinnen untersucht (41). Es wurde übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, eine signifikant gegenüber der Norm erniedrigte Serumkonzentration von Ig G im dritten Trimenon und unmittelbar nach der Geburt gefunden. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen stellte die Forschergruppe bei beiden Gruppen eine signifikante Erniedrigung der Serumkonzentration von Ig G vom dritten Trimenon bis unmittelbar nach Partus fest. Wir fanden einen nicht signifikanten Anstieg. Die Serumkonzentration von Ig A stieg vom dritten Trimenon bis unmittelbar nach Partus an. Dieser Anstieg bestand auch bei den von uns untersuchten Schwangeren, jedoch war er nicht signifikant. Im Gegensatz zu der Gruppe der schwangeren Negerinnen war bei den Schwangeren weißer Rasse die Serumkonzentration von Ig M im dritten Trimenon gegenüber der Norm erhöht und von Ig A gegenüber der Norm erniedrigt. Wir konnten diese Erniedrigung bzw. Erhöhung gegenüber der Norm bei den von uns untersuchten Schwangeren weißer Rasse bestätigen; wir fanden jedoch in beiden Fällen Signifikanz.

5. Zusammenfassung

Mit Hilfe der radialen Immundiffusion nach MANCINI (15) wurden bei 136 Schwangeren die quantitative Veränderung der Serumproteine Ig A, Ig G, Ig M, Coeruloplasmin, Transferrin und beta-1A-Globulin im Zeitraum

vom siebten Schwangerschaftsmonat bis eine Woche nach Partus bestimmt.

Erniedrigt waren die Serumkonzentrationen von Ig A und Ig G, wobei Ig G prozentual stärker erniedrigt war. Die übrigen Serumproteinkonzentrationen waren erhöht. Ein Anstieg der Serumkonzentrationen vom siebten Schwangerschaftsmonat bis eine Woche nach Partus war bei Ig A, Ig G, Ig M und beta-1A-Globulin zu verzeichnen. Die Coeruloplasmin- und Transferrinkonzentrationen stiegen vom siebten Schwangerschaftsmonat bis Partus an. Die Coeruloplasminkonzentration war eine Woche nach Partus unverändert hoch, während die Transferrinkonzentration zu diesem Zeitpunkt zur Norm abgefallen war.

6. Literaturverzeichnis

1. BECKER, W., W. RAPP, H.G. SCHWICK u. K. STÖRIKO:
Methode zur quantitativen Bestimmung vom Plasmaprotein durch Immunpräzipitation. Zschr.f.klin. Chem.u.klin.Beiochem. 3, S.113 (1968)
2. BOCKNER, V. and W. ROMAN: The influence of oral contraceptives on the binding capacity of serum proteins. Med. J. Austr. 3, 1187 (1967).
3. CARRUTHERS, M.E., C.B. HOBBS and R.L. WARREN: Raised serum copper and caeruloplasmin levels in subjects taking oral contraceptives. J.clin.Path. 19, 498 (1966).
4. DEUTSCH, E. u. G. GEYER: Laboratoriumsdiagnostik. Verlag August Steinkopf, Berlin S. 524 (1969).
5. HEIDE, K: Die Immunglobuline des menschlichen Serums. Die gleben Hefte. Immunologische Information der Behringwerke AG 321 (1965).
6. HEIN, H.: Immunglobuline. Normwerte und Untergruppen. Fortschr. Med. 87, S. 17 (1969).
7. HITZIG, W.H.: Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin. Springer-Berlin (1963)
8. HOLMBERG, C.G. and C.B. LAURELL: Studies on the capacity of serum to bind iron. A contribution to our knowlege of the regulation mechanism of serum iron. Acta phys. scand. 10, 307 (1945)
9. HOLMBERG, C.G. and C. B. LAURELL: Investigations in serum copper. I. Nature of serum copper and its relation to the iron binding protein in human serum. Acta chem. scand. 1, 944 (1947).

10. HOLMBERG, C.G. and C.B. LAURELL: Investigations in serum copper. II. Insolation of the copper containing protein and a description of some of its properties. *Acta chem. Scand.* 2, 550 (1948).
11. HOLMBERG, C.G. and C.B. LAURELL: Investigations in serum copper. III. Coeruloplasmin as an enzyme. *Acta chem. scand.* 5, 476 (1951).
12. HOLMBERG, C.G. and C.B. LAURELL: Oxidase reactions in human plasma caused coruloplasmin. *J. clin. Lab. Invest.* 3, 103 (1951).
13. JACOBI, J.M., L.W. POWELL and T.J. GAFFNEY: Immunochemical Quantitation of Human Transferrin in Pregnancy and during the Administration of Oral Contraceptives. *Brit.J.Haematol.* 17, 503 (1969).
14. KLEMPERER, M.R., S.P. GOTHOFF, C.A. ALPER, A.S. LEVIN and F.S. ROSEN: Estimation of the serum beta-1C-globulin concentration. Its relation to the serum homolytic complement titer. *Pediatrics* 35, 765 (1965).
15. MANCINI, G., J.P. VAERMAN, A.O. CARBONARA and J.F. HEREMANS: A single - radial - diffusion method for the immunological quantitations of proteins. *Protides of the biological fluids, procaedings of the 11 th Colloquium, Drügge 1963, Elsevier, Amsterdam 1964.*
16. MARGHESCU, S.: Über die quantitative Bestimmung des Komplements mittels Immundiffusion. *Klin.Wschr.* 46, 991 (1968).
17. MARKOWITZ, H. C.J. GUBLER, J.P. MAHONEY, G.E. CARTWRIGHT and M.M. WINTROBE: Studies on copper metabolism. XIV. Copper, coeruloplasmin and oxidase activity in sera of normal human subjects, pregnant women, and patients with infection, hepatolenticular degeneration and the nephrotic

- syndrome. J. clin. Invest. 34, 1498 (1955).
18. MARTIN, H., W. WÜRNER, L. FISCHER u. E. KLEINHÄUER:
Fotomaternelle Transfusion in einer Sippe mit Elliptozytose. Med. Klinik 59 (1964).
19. MELLEBYE, O. J.: Splen and Immunity. The Splen.
K. LEHNERT - D. MARMS. Springer, Berlin - Heidelberg - New York, S.159 (1970).
20. MONDORF, W., M. KOLLMAR, E. HALBERSTADT u. J. FREY:
Untersuchungen über das Verhalten des Coeruloplasmins unter oralen Ovulationshemmern. Klin. Wschr. 46, 958 (1968).
21. MONDORF, W., G. MACKENRODT u. E. HALBERSTADT:
Coruloplasmin. I. Die Biochemie des Coeruloplasmins. II. Der Einfluß von Östrogenen auf den Coeruloplasmingehalt des Serums. Klin. Wschr. 49, 61 (1971).
22. MÜLLER-EBERHARD, H.J., N. NILSSON and T. ARONSSON:
Isolation and characterisation of two β_1 -glycoproteins of human serum. J. Exp. Med. 111, 201 (1960).
23. MÜLLER-EBERHARD, H.J., N. NILSSON: Relation of a β_1 glycoprotein of human serum to the complement J. Exp. Med. 111, 217 (1960).
24. DEHLERT, G., K.F. MICHEL u. J.E. MOHRMANN: Fetales Hämoglobin im retroplazentaren Hämatom. Arch. Gynäk. 192, 656 (1960).
25. DEHLERT, G., J.E. MOHRMANN u. K.F. MICHEL: Untersuchungen zur Plazentapassage fetaler Blutelemente. Zbl. Gynäk. 82, 1644 (1960).
26. O'REILLY, S., M. LONCIN: Coeruloplasmin and 5-hydroxyindole metabolism in pregnancy. Amor. J. Obstet. Gynec. 97, 8 (1967).

27. OSAKI, S., D.A. JOHNSON, E. FRIEDEN: The possible significance of the ferreus oxidase activity of caeruloplasmin in normal human serum. *J. biol. Chem.* 241, 2746 (1966).
28. RAVIN, H.A.: An improved colorimetric enzymatic assay of caeruloplasmin. *J. Lab. Clin. Med.* 58, 161 (1961).
29. SCHADE, A.L. and L. CAROLINE: An iron-binding component in human blood plasma. *Science* 104, 340 (1946).
30. SCHULTZE, H.E. u. G. SCHWICK: Quantitative immunologische Bestimmung von Plasmaproteinen. *Clin.Chem. Acta* 4, 15 (1959).
31. SCHWALM, H., G. DÜDERLEIN: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe 3, Urban und Schwarzenberg, München - Berlin S. 7 (1965).
32. SHOKEIR, M.: Oral contraceptives and caeruloplasmin activity *Lancet* II, 1192 (1968).
33. SMITH, K., J.L. DUHRING, J. W. GREENE, D.B. ROCHLIN, W.S. BLAKEMORE: Transfer of maternal erythrocytes across the human placenta. *Obst. Gynec.* 18, (1961).
34. STARCK, D.: Embryologie. G. Thieme Verlag, Stuttgart, S. 279 (1965).
35. STEFFEN, C.: Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie. G. Thieme Verlag, Stuttgart, S. 39 f (1968).
36. STEFFEN, C.: Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie. G. Thieme Verlag, Stuttgart, S. 113 f. (1968).
37. STÜRIKE, K.: Normal Values for 23 Different Human Plasma Proteine, determined by Single Radial Immundiffusion. *Blut, B. XVI.* Lehmann - München, S. 200 (1968).

38. WEST, C. D., N. C. DAVIS, J. FORRISTAL, J. HERBERT
and R. SPITZER: Antigenic determinants of human
beta-1-c and beta 1-A globulins. J.
Immunol. 96, 650 (1966).
39. WETTER, O.: Struktur und klinische Bedeutung der
Immunglobuline, Hippokr. 39 (1967).
40. ZIPURSKY, A. A. HULL, F.D. WHITE and L. G. ISRAELS:
Fetal erythrocytes in the maternal
circulation. Lancet, 451 (1959).
41. GEORGE, B., M.D. MAROULIS, H. REBECCA, MD BUCKLEY and
MD G. BENJAMIN YOUNGER: Serum immunglobulin concentra-
tions during normal pregnancy. An Journ.
of Obst. and Gynec, 971 - 976 (1971).

Herrn Priv. Doz. Dr. med. M. Kienholz danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Förderung und Beratung bei der Ausführung der Arbeit. An dieser Stelle danke ich auch Herrn Priv. Doz. Dr. med. W. Mondorf und Herrn Dr. rer. nat. M. Kollmar dafür, daß sie es mir ermöglichten, die Partigenplatten mit Hilfe des Computers im immunologischen Labor des Zentrums der inneren Medizin Frankfurt/Main auszuwerten. Den Behringwerken AG, Marburg/Lahn sage ich Dank für die freundliche kostenlose Überlassung der Partigenplatten und Standardseren.

Lebenslauf

Am 2. Dezember 1941 wurde ich als Sohn des Feldwebels Walter Schmidt und seiner Ehefrau Wilhelmine, geborene Keiner, in Ehringshausen Kreis Wetzlar geboren. 1943 fiel mein Vater. Meine Mutter heiratete 1947 den Steinwerksbesitzer Karl Schmidt.

Vom Herbst 1947 bis Ostern 1952 besuchte ich in Werdorf Kreis Wetzlar die Volksschule. Nach zwei Jahren Mittelschule in Aßlar Kreis Wetzlar trat ich Ostern 1954 in die Quinta der Herderschule in Gießen ein. An diesem Gymnasium bestand ich Ostern 1962 die Reifeprüfung.

Nach zwei Jahren Dienstzeit bei der Luftwaffe von April 1962 bis März 1964 wurde ich als Leutnant d.R. entlassen.

Im Sommersemester 1964 begann ich das Medizinstudium an der Johann Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt/Main und bestand dort am 2. März 1970 die ärztliche Prüfung.

Am 24. April 1969 heiratete ich Gracijela Skubin.

Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich im Stadtkrankenhaus Offenbach/Main ab.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät der Justus Liebig Universität Gießen/Lahn zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

"Quantitative Bestimmung von Ig A, Ig G, Ig M, Coeruloplasmin, Transferrin und β_{1A} Globulin im letzten Trimenon bis eine Woche nach Partus."

im Zentrallaboratorium des Stadtkrankenhauses Offenbach/Main unter Leitung von Priv. Doz. Dr. med. M. Kienholz ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Gießen, den 10. September 1971

